

学位授与番号	甲第 1755 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 22 日
氏 名	野村 一人
学位論文題目	Local application of danazol-loaded hyaluronic acid hydrogel to endometriosis in a rat model (ラット子宮内膜症モデルに対するダナゾール含有ヒアルロン酸ゲルによる局所療法)
論文審査委員	主 査 教 授 宮本 謙一 副 査 教 授 並木 幹夫 吉本、谷博

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

子宮内膜症は子宮内膜あるいはその類似組織が異所性に生着または発生し、エストロゲンによって慢性的に進行する増殖性の難治性疾患である。生殖年齢女性の 5%~10%に発生し、主に月経痛をはじめとする疼痛を主訴とする疾病であり、不妊症の原因疾患のひとつで、近年その増加が指摘されている。これまで子宮内膜症の治療はゴナドトロピン放出ホルモンアゴニストまたはアンタゴニスト、プロゲステイン製剤、経口避妊薬およびダナゾールなどのホルモン製剤の全身投与による薬物治療が広く行われてきたが、その効果は一時的なものであり、全身的な副作用も強い。本研究は、全身的副作用を軽減した子宮内膜症に対する局所治療をめざし、病巣局所におけるダナゾールの徐放製剤を開発しその効果と副作用について検討したものである。直接作用を利用した治療を考案し、ヒアルロン酸を用いた薬剤送達システム (DDS) として、ダナゾール含有生体内分解性薬剤徐放ゲル (DZ ゲル) を開発した。本研究では、ラット子宮内膜症モデルを用いた動物実験により DZ ゲルの病変縮小効果ならびに全身的副作用につき検討した。

開発したダナゾール含有生体内分解性薬剤徐放ゲル (DZゲル) は、ヒアルロン酸にグルタリル基を導入することにより形成される微小な疎水性の空隙にダナゾールが担持される設計であり、流動性を持つことから病巣に直接注入することが可能である。DZゲルは病巣部のヒアルロニダーゼや活性酸素によりヒアルロン酸が分解され、内包されていたダナゾールが周囲の組織に放出される。単一時間におけるダナゾールの放出量は、ヒアルロン酸濃度とグルタリル基の導入率により調節可能であった。また側鎖導入率を 0.3 とした DZゲルは 14日間で 97%のダナゾールを放出するのに対し、0.6では 48%のダナゾールを放出した。

次に、子宮内膜片をラット腹部皮下に自家移植することによりラット子宮内膜症モデルを作成し、自家移植時点から 2 週間で形成される子宮内膜囊腫に DZ ゲルを局所注入し、その病理組織像、体積変化、子宮内膜囊腫組織中および血中ダナゾール濃度ならびに性周期につき検討した。

DZ ゲルを投与した子宮内膜囊腫の上皮細胞は、投与しない囊腫に比べて、細胞質の減少、核周囲明庭や核濃縮など著明な萎縮像を呈した。また免疫組織化学染色では 1000 細胞当たりの ssDNA 陽性細胞数は対照群の  $2.0 \pm 0.1$  ( $n=3$ ) に対し、DZ ゲル群では  $24.3 \pm 2.0$  ( $n=3$ ;  $P<0.05$ ) であり、また抗 PCNA (proliferating cell nuclear antigen) 抗体陽性細胞数は対照群の  $3.7 \pm 0.2\%$  ( $n=3$ ) に対し、DZ ゲル群では  $0.9 \pm 0.3\%$  ( $n=3$ ;  $P<0.05$ ) で、細胞死の著明な増加と増殖能の低下が認められた。

子宮内膜囊腫壁のダナゾール濃度は投与 1 週目で約  $30 \mu\text{M}$  と高値を示し、3 週目でも約  $6 \mu\text{M}$  の濃度が維持された。一方、血漿中ダナゾール濃度は 1 週目に  $4 \text{ ng/ml}$  であったが、2 週目以降は  $1 \text{ ng/ml}$  以下であった。子宮内膜囊腫の体積変化は、DZ ゲル投与後 9 週間で約 60%に縮小した。また DZ ゲル投与期間中の性周期は正常に保たれ、排卵数においても対照群との間に有意差を認めなかった。

以上、本研究により開発したダナゾールの局所療法は、性周期を保ったままで子宮内膜症の病巣を縮小させるなど、画期的であり、今後、各種の薬物の局所療法の開発にも発展する極めて意義深い研究であると評価された。